

## 当院における下部胆管癌手術症例の治療成績

濱野亮輔<sup>a\*</sup>, 稲垣 優<sup>a</sup>, 西江 学<sup>a</sup>, 徳永尚之<sup>a</sup>, 常光洋輔<sup>a</sup>,  
大塚真哉<sup>a</sup>, 岩川和秀<sup>a</sup>, 岩垣博巳<sup>a</sup>, 園部 宏<sup>b</sup>

<sup>a</sup>独立行政法人国立病院機構福山医療センター 外科, <sup>b</sup>中国中央病院 臨床検査科

### A Clinicopathological Study of Distal Bile Duct Carcinoma at Fukuyama Medical Center

Ryosuke Hamano<sup>a\*</sup>, Masaru Inagaki<sup>a</sup>, Manabu Nishie<sup>a</sup>, Naoyuki Tokunaga<sup>a</sup>,  
Yosuke Tsunemitsu<sup>a</sup>, Shinya Ohtsuka<sup>a</sup>, Kazuhide Iwakawa<sup>a</sup>, Hiromi Iwagaki<sup>a</sup>, Hiroshi Sonobe<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Division of Surgery, National Hospital Organization Fukuyama Medical Center, Hiroshima 720-8520, Japan

<sup>b</sup>Department of Laboratory Medicine, Chugoku Central Hospital, Hiroshima 720-0001, Japan

We experienced 20 patients with distal bile duct carcinoma from May, 1997 to December, 2007. The male/female ratio was 11/9 and the average age was 69.6 years. The operative procedures were as follows: pancreaticoduodenectomy (PD), 9; pylorus preserving pancreaticoduodenectomy (PPPD), 8; subtotal stomach preserving pancreaticoduodenectomy (SSPPD), 2 and hepatico-jejunostomy without resection, 1. We performed a clinicopathological study on 16 patients with distal bile duct carcinoma, excluding 3 operation-related deaths and 1 unresectable case. The cumulative survival rate was 70% at 3 years and 11% at 5 years. The 3-year survival rates at fStage II, fStage IVa and fStage IVb were 100%, 80% and 0%, respectively. Log-rank analysis revealed that pathological pancreatic and duodenal invasion and curative resectability may be prognostic factors, while lymph node metastasis and perineural and stump invasion did not affect prognosis. Six recurrences in the 11 curative resection cases (54.5%) were observed; therefore, postoperative systemic chemotherapy is warranted to curtail recurrence in advanced distal bile duct carcinoma.

キーワード：下部胆管癌 (distal bile duct carcinoma), 手術 (operation), 予後規定因子 (independent prognostic factors)

#### はじめに

日本胆道外科研究会による1987年の胆道癌登録事業では10年間に11,030例が登録され, そのうち胆管癌切除例は3,238例で, その内訳は肝門部胆管癌:1,415例, 中部胆管癌:645例, 下部胆管癌:986例と報告されており, それらの5年生存率は, それぞれ21%, 23%, 32%であった<sup>1)</sup>. 下部胆管癌は, 胆道癌の中では乳頭部癌の次に予後が良いが, 治療成績として満足のできる数字ではない.

下部胆管癌は, 一施設で診療できる症例数が少ないため, 海外の文献も含め予後規定因子に関する報告は多くない. 今回, 当院での下部胆管癌に対する切除例における予後規定因子について検討したので報告する.

#### 対象と方法

##### 1. 患者背景

当院において, 1997年5月から2007年12月までに下部胆管癌に対して手術が行われた症例は20例であった. 男女比は11人:9人, 平均年齢は69.57歳(47~83歳)であった.

##### 2. 手術術式

術式の内訳は膵頭十二指腸切除術(PD)9例, 幽門輪温存膵頭十二指腸切除術(PPPD)8例, 亜全胃温存膵頭十二指腸切除術(SSPPD)2例, 胆管-空腸吻合(hepatico-jejunostomy)1例であった. 2003年以降の切除可能症例に関しては, 全例2群リンパ節郭清と大動脈周囲リンパ節のサンプリングを行った. 全例に肝管断端及び, 膵断端の術中迅速病理検査を行い, 断端が腫瘍陽性である場合は可能な限り追加切除を行った. 門脈合併切除を行った症例は2例であった.

##### 3. 病理学的検査

胆道癌取扱い規約(2003年9月第5版)<sup>2)</sup>に基づいて, 一人の病理学医によって全ての切片の再評価が行われた.

平成21年12月2日受理

\*〒720-8520 広島県福山市沖野上町4丁目14番17号

電話: 084-922-0001 FAX: 084-931-3969

E-mail: info@fukuyama-hosp.go.jp

#### 4. 予後解析

このうち、非切除例1例、手術関連死3例を除外した16例について8つの病理学的因子（神経（周囲）浸潤（pn）、リンパ管浸潤（ly）、静脈浸潤（v）、組織学的膵浸潤（pPanc）、組織学的十二指腸浸潤（pDu）、切除縁浸潤（pEM）、リンパ節転移（pN））及び、2つの治療因子（総合的根治度、門脈合併切除）をレトロスペクティブに解析し、生存率をKaplan-Meier法にて求め、統計検定はLog-rank法にて行い、 $P = 0.05$ 以下を有意差有りとした。

### 結 果

#### 1. 全生存率

対象症例16例における3年生存率、5年生存率はそれぞれ70%、11%で、生存期間中央値（MST）は1,179日であった（図1）。5年生存率は3年生存率と比べて成績が急激に低下した。

fStage別に分けたところfStageⅡは2例、fStageⅢは4例、fStageⅣaは7例、fStageⅣbは3例であった。

fStage別に生存率を検討した結果、fStageⅡ症例は生存率100%であった。fStageⅣa症例の3年生存率は80%であったが、fStageⅣb症例の3年生存率は0%であった（図2）。

#### 2. 病理組織型

組織型の内訳は、高分化型腺癌（tub1）8例、中分化型腺癌（tub2）5例、乳頭腺癌（pap）1例、未分化癌（肉腫様）1例、腺扁平上皮癌1例であった。組織型と予後の間に有意な関係は認めなかったが、未分化癌は病理学的に腹膜播種性転移を認め、術後95日で死亡していた。組織型とリンパ節転移との関係では、高分化型腺癌8例中6例に、中分化型腺癌5例中2例に、腺扁平上皮癌1例中1例にリンパ節転移を認めた。

#### 3. 病理組織学的因子の予後への影響

a) 神経（周囲）浸潤（pn）、リンパ管浸潤（ly）、静脈浸潤（v）

16症例のうち、神経（周囲）浸潤は13例、リンパ管浸潤は14例、静脈浸潤は7例に認めたが、それらの因子は予後には有意な影響を及ぼさなかった（ $P = N.S.$ ）。

b) 組織学的周囲臓器浸潤

組織学的膵浸潤は14例に、組織学的十二指腸浸潤は9例に認めた。

組織学的膵臓浸潤と生存率の関係においてはpPanc0～1の群（ $n = 7$ ）とpPanc2～3の群（ $n = 9$ ）の間に有意差（ $P = 0.0329$ ）を認めた（図3）。組織学的十二指腸浸潤においてもpDu0～1症例の群（ $n = 11$ ）とpDu2～3症例の群（ $n = 5$ ）との間に有意差（ $P = 0.0016$ ）を認

めた（図4）。一方、門脈系への浸潤の有無は予後には有意な影響を及ぼさなかった（ $P = N.S.$ ）。切除縁の癌浸潤の有無も予後に有意差はなかった（ $P = N.S.$ ）。

c) リンパ節転移の生存率への影響

病理学的リンパ節転移陰性例は7例で、1群、2群、3群リンパ節転移陽性例はそれぞれ、5例、2例、2例であった。

pN0、1、2、3症例の予後の間に有意差を認めなかったが、pN2までが手術により制御可能と考え、pN0～2症例の群（ $n = 14$ ）とpN3症例の群（ $n = 2$ ）の予後を比較したところ、有意差は認めなかったがpN3の群はpN0～2の群より予後が悪い傾向があった（図5）。

d) 総合的根治度

総合的根治度：fCurA、fCurB、fCurCはそれぞれ11例、2例、3例であった。非治癒切除症例は、腹腔内に結節を1個だけ認めそれが腹膜播種性転移と診断された症例と、サンプリングを行った大動脈周囲リンパ節に転移を認めた2症例（pN3 > D2 +  $\alpha$ ）で、うち1例は切除縁浸潤陽性（pEM2）でもあった。

治癒切除：fCurA + B症例の群（ $n = 13$ ）における予後と非治癒切除：fCurC症例の群（ $n = 3$ ）における予後を比較したところ、有意差（ $P = 0.0129$ ）を認めた（図6）。

#### 4. 再発形式

対象症例16例の中で癌の遺残があると考えられる非治癒切除例3例を除いた13例のうち、8例が再発をきたした。再発形式（重複例を含む）は局所再発5例、リンパ節転移2例、肝転移2例、肺転移1例、腹膜播種性転移1例であった。

### 考 察

胆道癌登録成績によると切除例の累積5年生存率は30.6～32%<sup>1,4)</sup>と報告されている。我々の今回の対象症例における3年生存率は70%、MSTは1,179日で全国平均と比較しても遜色ない結果であったが、5年以上生存している症例は1例しか認めず、5年生存率は11%であり、報告されている値と比較すると、当院の成績は不良であった。しかしながら、対象症例16例中現在生存している症例が6例あり、観察期間が長くなれば、成績が向上することが期待される。

下部胆管癌は治癒切除可能であったか否かが予後に最も影響しており<sup>3,4)</sup>、膵臓浸潤<sup>1,5,6,10)</sup>、切離、剥離断端における癌浸潤<sup>1,7,10,11)</sup>、リンパ節転移<sup>4,5,6,8,9,10,11,12)</sup>、分化度<sup>7)</sup>等が予後規定因子であると報告されている。今回の我々の症例の解析では、組織学的膵臓浸潤、総合的根治度に加え、組織学的十二指腸浸潤においても予後に有意差を認め、予後規定因子となりうると考えられた。一方、リンパ節転移の有

無は予後に有意差を認めなかったが、pN3はpN0～2の群より予後が悪い傾向があり、3群リンパ節郭清の意義についてはさらなる検討が必要である。

胆道癌取り扱い規約【第5版】によりこれらの因子を含むT、N、H、P、Mの因子を総合して進行度分類がなされているが、我々の症例において、症例数が少ないながらfStageと予後は関連を認め、進行度分類の因子及び、分類方法は妥当性があると再確認できた。我々の症例においてはfStageⅢ、Ⅳaでは比較的良好な結果であったが、fStageⅣbは非常に予後が悪く、手術のみでは制御不能と考えられ、補助化学療法を含めた集学的治療が必要であると考えられた。今回の検討では、補助化学療法及び再発後の化学療法についてはtegafur uracil, cisplatin (CDDP), gemcitabine hydrochloride (GEM), S-1を用いていたが、一定の傾向は認められなかった。GEMは本邦では2001年より膵癌に対して使用認可され、2006年6月から胆道癌にも適応が拡大した。当院でも第一選択薬として用い、術後補助化学療法として4例に、再発後治療として4例に使用していたが、再発例においては全例が再発後1年以上生存し、効果が期待されるが、その効果についてはさらなる症例の蓄積が必要である。

再発を認めた14例のうち、再発形式はさまざまであったが、肝転移再発（単発）の2例には肝切除術（一例は亜区域切除、一例は部分切除）が行われ、肝切除術からそれぞれ21ヵ月と20ヵ月生存を認めた。文献的には異時性の肝転移再発は再発例中の約10～33%と報告されている<sup>14,15</sup>。多くは多発性であり、切除の対象となることは極めて少なく、切除報告例もわずかししか見られない。切除により3年以上の生存が得られた症例も報告されているが<sup>16</sup>、多くは成績不良である<sup>17,18</sup>。一方、外科切除不能の場合の治療法としては肝動注療法を中心とした化学療法が試みられているが生存期間に寄与する明らかなデータを示唆出来る報告はない<sup>18</sup>。我々の2例は比較的長期間生存しており、切除可能である肝転移再発症例に対しては、外科的切除も予後の延長を可能とする選択肢であると考えられた。また、総合的根治度Aの11症例中6例が再発を認め、内訳は局所再発4例、肝転移2例、リンパ節転移1例、肺転移1例（重複を含む）であり、すべてfStageⅢ以上の症例であった。このことより、根治度は生存率に大きく影響しているが、根治度Aにおいても約半数に再発を認めることから、総合的根治度Aであっても、fStageⅢ以上の症例に対しては術後補助化学療法を追加する必要があると考えられ、再発を念頭に置いた厳重な術後経過観察が必要と考えた。

今回の対象症例から除外した術後在院死症例は3人おり、その死因としては胆汁漏から腹腔内出血（出血性シヨ

ック）1例と、肝膿瘍または腹腔内膿瘍からの敗血症性シヨックであった（それぞれ1例）。当然のことながら我々は常々、安全な手術を心掛け実行しているが、この結果は不本意であり、これらの症例を反省し更なる慎重で安全な手術を行っていきたい。

## 結 語

下部胆管癌切除術症例において予後規定因子を検討した。我々の症例では十二指腸浸潤、膵浸潤、根治度が予後規定因子であった。fStageⅢ、Ⅳa症例では、比較的良好な成績であったが、fStageⅣb症例には3年生存例を認めなかった。高度進行下部胆管癌に対しては、外科的治療のみでは制御できず、補助化学療法を含めた集学的治療が必要であると考えられた。

尚、本論文の要旨は第108回日本外科学会定期学術集会以て報告した。

## 文 献

- 1) 永川宅和, 萱原正都: 胆道癌の診断と治療のあり方. 金原出版株式会社, 東京, (2005) 1-78.
- 2) 日本胆道外科研究会(編): 外科・病理—胆道癌取り扱い規約, 第5版. 金原出版株式会社, 東京, (2003).
- 3) 高田忠敬編集: エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン. 医学図書出版株式会社, 東京, (2007) 74-75.
- 4) 石原 慎, 宮川秀一, 堀口明彦, 高田忠敬: 下部胆道癌の疫学. 消化器外科 (2007) 30, 1701-1709.
- 5) Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Sudo T, Ohge H, Sueda T: Pancreatoduodenectomy for Distal Cholangiocarcinoma: Prognostic Impact of Lymph Node Metastasis. World J Surg (2007) 31, 337-342.
- 6) DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, Choti MA, Yeo CJ, Schulick RD: Cholangiocarcinoma Thirty-one-Year Experience With 564 Patients at a Single Institution. Ann Surg (2007) 245, 755-762.
- 7) 阪本良弘, 梶原崇弘, 江崎 稔, 島田和明, 小菅智男: 中下部胆管癌に対するPDの予後因子, 至適手術. 外科 (2007) 69, 890-896.
- 8) Fong Y, Blumgart LH, Lin E, Fortner JG, Brennan MF: Outcome of treatment for distal bile duct cancer. Br J Surg (1996) 83, 1712-1715.
- 9) Wade TP, Prasad CN, Virgo KS, Johnson FE: Experience with distal bile duct cancers in U.S. Veterans Affairs hospitals: 1987-1991. J Surg Oncol (1997) 64, 242-245.
- 10) Sakamoto Y, Kosuge T, Shimada K, Sano T, Ojima H, Yamamoto J, Yamasaki S, Takayama T, Makuuchi M: Prognostic factors of surgical resection in middle and distal bile duct cancer: an analysis of 55 patients concerning the significance of ductal and radial margins. Surgery (2005) 137, 396-402.
- 11) Kayahara M, Nagakawa T, Ohta T, Kitagawa H, Tajima H,

- Miwa K : Role of nodal involvement and the periductal soft-tissue margin in middle and distal bile duct cancer. *Ann Surg* (1999) 229, 76-83.
- 12) Sasaki R, Takahashi M, Funato O, Nitta H, Murakami M, Kawamura H, Suto T, Kanno S, Saito K : Prognostic significance of lymph node involvement in middle and distal bile duct cancer. *Surgery* (2001) 129, 677-683.
- 13) 太田哲生, 三輪晃一, 北川裕久, 萱原正都, 藤村 隆, 西村元一, 清水康一 : 下部胆管癌の進展様式と予後. *消化器外科* (2002) 25, 1787-1794.
- 14) Weber SM, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR : Staging laparoscopy in patients with extrahepatic biliary carcinoma. Analysis of 100 patients. *Ann Surg* (2002) 235, 392-399.
- 15) Takao S, Shinci H, Uchikura K, Kubo M, Aikou T : Liver metastases after curative resection in patients with distal bile duct cancer. *Brit J Surg* (1999) 86, 327-331.
- 16) 佐野 力, 二村雄次, 早川直和, 神谷順一, 柳野正人, 金井道夫, 宮地正彦, 山本英夫, 上坂克彦, 横井俊平 : 肝外胆管癌の肝転移. *肝胆膵* (1996) 33, 195-199.
- 17) Fujii K, Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Kanai Y : Resection of liver metastases after pancreatoduodenectomy : report of seven cases. *Hepatogastroenterology* (1999) 46, 2429-2433.
- 18) 宮崎 勝 : 原発巣からみた転移性肝癌に対する治療方針. *日本外科学会雑誌* (2003) 104, 717-720.